

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 694 003

②1 N° d'enregistrement national :

92 09003

⑤1 Int Cl⁵ : C 07 D 207/06, A 61 K 31/40

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21.07.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 28.01.94 Bulletin 94/04.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : LES LABORATOIRES BEECHAM
(SA) — FR.

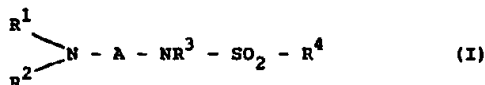
⑦2 Inventeur(s) : Nadler Guy Marguerite Marie Gérard et
Bril Antoine Michel Alain.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Ores.

⑤4 Nouveaux agents anti-arythmiques, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques les
contenant.

⑤7 Le composé correspond à la formule générale (I):



ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceuti-
que et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue
pharmaceutique,
dans laquelle:

R¹ avec R² et l'atome d'azote auquel ils sont liés forment
un groupe hétérocyclique saturé monocyclique éventuelle-
ment substitué,

R³ est un groupe alkyle en C₁₋₃;

R⁴ représente un groupe naphthyle éventuellement substi-
tué,

A est un groupe alkylène en C₂₋₆ éventuellement substi-
tué.

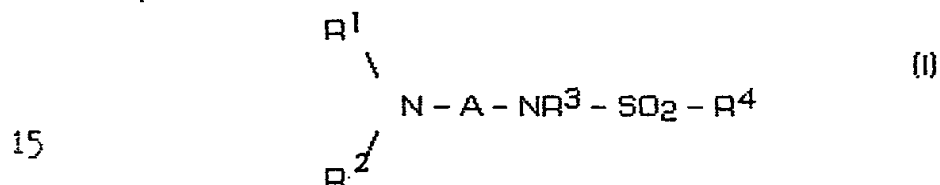
FR 2 694 003 - A1



La présente invention est relative à certains composés nouveaux, à un procédé pour préparer ces composés, à des compositions pharmaceutiques contenant ces composés et à
 5 l'utilisation de ces composés et de ces compositions en médecine.

Il a été découvert avec surprise que certains composés nouveaux manifestent une prolongation du potentiel d'action cardiaque et qu'ils sont donc particulièrement prometteurs en tant qu'agents anti-arythmiques de classe III.

10 En conséquence, la présente invention fournit un composé de formule (I) :



ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique,

20 dans laquelle :

R^1 avec R^2 et l'atome d'azote auquel ils sont liés forment un groupe hétérocyclique saturé monocyclique, éventuellement substitué, dont le cycle comprend 5, 6 ou 7 atomes et éventuellement un hétéroatome supplémentaire choisi parmi O ou
 25 N, les substituants éventuels du cycle comprenant jusqu'à trois substituants choisis parmi les groupes méthyle, éthyle ou isopropyle;

R^3 est un groupe alkyle en C₁₋₃;

R^4 représente un groupe naphthyle éventuellement substitué, ayant jusqu'à trois substituants supplémentaires choisis parmi les
 30 groupes alkyles en C₁₋₄, hydroxy, alcoxy en C₁₋₄, alcanoyloxy en C₁₋₄, les atomes d'hydrogène ou d'halogène, les groupes nitro, cyano et amino éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyles en C₁₋₄ ou par un groupe alcanoyle en C₁₋₄; ou R^4 est un
 35 groupe quinoléyle ou isoquinoléyle; et

A est un groupe alkylène en C₂₋₆ éventuellement substitué,

ayant jusqu'à trois substituants éventuels choisis parmi les groupes alkyles en C₁₋₄, alcoxy en C₁₋₄ ou hydroxy.

Des groupes hétérocycliques convenables qui sont représentés par -NR¹R² comprennent les groupes pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, morpholino ou azépinyle.

Des substituants avantageux pour le groupe hétérocyclique sont les groupes méthyles.

Un exemple de groupe hétérocyclique représenté par -NR¹R² est le groupe cis-2,4-diméthylpyrrolidinyle.

De préférence, R³ est un groupe méthyle.

Il est avantageux que R⁴ soit un groupe naphthyle non substitué, par exemple un groupe 1-naphthyle.

A est convenablement une chaîne alkylène en C₂.

Un exemple de A est le groupe -CH₂-CH₂-.

Lorsque le groupe hétérocyclique représenté par la formule -NR¹R² est substitué par deux substituants ou davantage, les composés peuvent exister sous la forme d'isomères géométriques, comme les formes cis et trans. Toutes ces formes isomères sont englobées dans la présente invention, qu'il s'agisse des formes isomères individuelles ou de leurs mélanges. Les composés de formule (I) peuvent aussi contenir un ou plusieurs atomes de carbone chiraux, par exemple lorsqu'un atome de carbone du groupe hétérocyclique est substitué par un groupe méthyle. Ces composés peuvent donc exister sous une ou plusieurs formes stéréoisomères. La présente invention englobe toutes les formes stéréoisomères des composés de formule (I) et leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique, aussi bien les stéréoisomères individuels que les mélanges d'isomères, y compris les racémates.

Le terme d'atome d'halogène comprend ici les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode, de préférence de chlore.

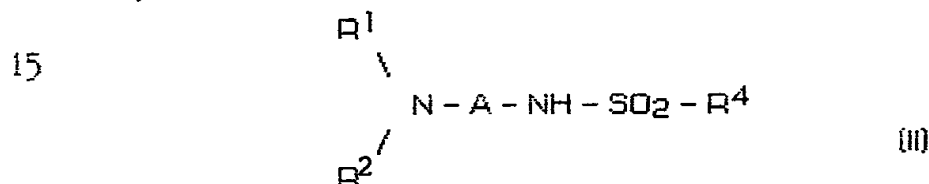
Les sels acceptables du point de vue pharmaceutique comprennent les sels d'addition d'acide.

Les sels d'addition d'acide convenables comprennent les sels inorganiques acceptables du point de vue pharmaceutique,

tels que sulfate, nitrate, phosphate, borate, chlorhydrate et bromhydrate et les sels d'addition d'acides organiques acceptables du point de vue pharmaceutique, tels qu'acétate, tartrate, maléate, citrate, succinate, benzoate, ascorbate, méthane sulfonate, α -céto-glutarate et α -glycérophosphate.

Des solvates acceptables du point de vue pharmaceutique comprennent les hydrates.

Selon un autre aspect, la présente invention fournit aussi un procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, lequel procédé comprend la réaction d'un composé de formule (II) :



dans laquelle :

R^1 , R^2 , R^4 et A sont tels que définis à propos de la formule (I), avec un composé de formule (III) :



dans laquelle R^3 est tel que défini à propos de la formule (I) et L^1 est un groupe mobile; et ensuite, si cela est requis, la préparation d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique du composé de formule (I) et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

L^1 est convenablement un atome d'halogène, par exemple, un atome d'iode.

Une forme activée convenable d'un composé de formule (II) est une forme anionique, comme une forme salifiée et en particulier une forme salifiée de métal alcalin, par exemple un sel de sodium.

La forme activée du composé de formule (II) peut être préparée par une quelconque procédure classique appropriée. Par exemple, la forme anionique du composé de formule (II) peut être

préparée par traitement du composé de formule (II) avec une base, comme une base de type hydrure alcalin, par exemple l'hydrure de sodium, en général dans un solvant aprotique comme le diméthylformamide.

- 5 Les conditions réactionnelles pour la réaction entre les composés de formules (II) et (III) sont en général des conditions d'alkylation classiques. Par exemple, la réaction entre la forme salifiée d'un composé de formule (II) et un composé de formule (III) peut être conduite dans un solvant aprotique, comme le
10 diméthylformamide à une température quelconque fournissant une vitesse de formation convenable pour le produit requis, c'est-à-dire une température généralement faible jusqu'à la température ambiante, par exemple entre -10°C et 30°C, par exemple à 0°C.

- La formation de la forme activée du composé de
15 formule (II), par exemple, la formation d'une forme salifiée du composé de formule (II), peut être avantageusement effectuée in situ, avant la réaction de la forme activée du composé (II) avec le composé de formule (III) définie plus haut.

- Les composés de formule (II) sont des composés
20 connus ou ce sont des composés préparés par des méthodes analogues à celles qui sont utilisées pour préparer des composés connus, par exemple, tels que décrits dans EP-0021580.

- Les composés de formule (III) sont des composés
25 connus disponibles dans le commerce ou ils sont préparés selon des méthodes utilisées pour préparer de tels composés.

On notera que dans l'une quelconque des réactions mentionnées plus haut, tout groupe réactif dans la molécule de substrat peut être protégé, si nécessaire, selon la pratique chimique classique.

- 30 Des groupes protecteurs convenables dans l'une quelconque des réactions mentionnées plus haut sont ceux qui sont utilisés habituellement dans l'art. Ainsi, par exemple, des groupes convenables pour protéger le groupe hydroxy comprennent les groupes benzyle ou trialkylsilyle.

- 35 Les méthodes de formation et d'élimination de tels

groupes protecteurs sont les méthodes classiques appropriées à la molécule à protéger. Ainsi par exemple, un groupe benzyloxy peut être préparé par traitement du composé approprié avec un halogénure de benzyle, comme le bromure de benzyle, et ensuite, si cela est requis, le groupe benzyle peut être commodément éliminé par hydrogénation catalytique ou avec un réactif doux pour la coupure de la liaison éther, comme l'iodure de triméthylsilyle ou le tribromure de bore.

Lorsque cela est approprié, les formes isomères mentionnées plus haut des composés de formule (I) et de leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique peuvent être préparés en tant qu'isomères individuels par des procédures chimiques classiques. Par exemple, les formes stéréoisomères peuvent être préparées par une synthèse stéréospécifique ou asymétrique. Dans une variante, les mélanges d'isomères peuvent être préparés et les isomères individuels peuvent être séparés par des méthodes classiques.

Comme cela est mentionné plus haut, il est indiqué que les composés de l'invention ont des propriétés thérapeutiques utiles. En conséquence, la présente invention fournit un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile en tant que substance thérapeutique active.

Plus particulièrement, la présente invention fournit un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie, en particulier de l'arythmie cardiaque comme l'arythmie ventriculaire, et aussi des troubles ischémiques du rythme.

Un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique peut être administré per se ou de préférence, en tant que composition

pharmaceutique comprenant aussi un support acceptable du point de vue pharmaceutique.

En conséquence, la présente invention fournit aussi une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule générale (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et un support convenable acceptable du point de vue pharmaceutique pour celui-ci.

L'expression "acceptable du point de vue pharmaceutique" englobe les composés, les compositions et les composants à usage à la fois humain et vétérinaire, par exemple, un "sel acceptable du point de vue pharmaceutique" comprend un sel acceptable du point de vue vétérinaire.

La composition peut, si cela est désiré, être sous une forme conditionnée accompagnée d'un mode d'emploi écrit ou imprimé.

En général, les compositions pharmaceutiques de la présente invention sont adaptées à l'administration orale, quoique des compositions à administrer par d'autres voies, par exemple, par injection et par absorption percutanée soient aussi envisagées.

Des compositions particulièrement convenables pour l'administration orale sont des formes en doses unitaires comme les comprimés et les gélules. D'autres formes en doses unitaires, comme les poudres présentées en sachets, peuvent être aussi employées.

Selon une pratique pharmaceutique classique, le support peut comprendre un diluant, une charge, un agent de désagrégation, un agent mouillant, un lubrifiant, un colorant, un arôme et d'autres adjuvants classiques.

Des supports typiques comprennent, par exemple, une cellulose microcristalline, un amidon, un amidon glycollate de sodium, une polyvinylpyrrolidone, une polyvinylpolypyrrolidone, le stéarate de magnésium ou le lauryl sulfate de sodium.

La composition est plus convenablement formulée sous forme de dose unitaire. Une telle dose unitaire contient

normalement une quantité de composant actif de l'ordre de 0,1 à 1000 mg, plus généralement de 0,1 à 500 mg et plus avantageusement de 0,1 à 250 mg.

La présente invention fournit de plus une méthode
5 pour le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie, en particulier de l'arythmie cardiaque comme l'arythmie ventriculaire, et aussi des troubles ischémiques du rythme chez l'homme ou un mammifère non humain, qui comprend l'administration d'une
10 quantité efficace non toxique d'un composé de formule (I) ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique à un homme ou à un mammifère non humain en ayant besoin.

Il est commode de pouvoir administrer le composant
15 actif sous forme d'une composition pharmaceutique telle que définie plus haut et ceci forme un aspect particulier de la présente invention.

Dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie et/ou des troubles ischémiques de l'arythmie, le composé de
20 formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, peut être pris en doses, telles que celles qui sont définies plus haut, une à six fois par jour en une quantité de l'ordre de 0,01 à 15 mg/kg, par exemple de 0,1 à 5 mg/kg, de
25 telle sorte que la dose quotidienne totale pour un adulte de 70 kg représente en général une quantité de l'ordre de 0,7 à 6300 mg et plus habituellement d'environ 7 à 2100 mg.

Des régimes d'administration analogues conviennent
30 pour le traitement et/ou la prophylaxie des mammifères non humains.

Selon un autre aspect, la présente invention fournit l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, pour la
35 fabrication d'un médicament pour le traitement de l'arythmie, en

particulier de l'arythmie cardiaque, comme l'arythmie ventriculaire, et aussi des troubles ischémiques du rythme.

L'exemple non limitatif suivant illustre davantage la présente invention.

5 Exemple I

Chlorhydrate de N-méthyl-N-[2-[1-cis-2,4-diméthylpyrrolidine)-éthyl]]-1-naphtalènesulfonamide

Une solution de N-[2-[1-cis-2,4-diméthylpyrrolidine)-éthyl]]-1-naphtalènesulfonamide (0,5 g; 0,0015 mole) dans du diméthylformamide (DMF), est refroidie dans un bain de glace/sel à 0°C et ensuite additionnée d'hydruure de sodium (0,063 g; 0,00157 mole), puis le mélange est agité pendant 2,5 heures à cette température. De l'iodure de méthyle (0,225 g; 0,0015 mole) dans 5 ml de DMF est ensuite ajouté goutte-à-goutte et le mélange est agité à 0°C pendant 1 heure.

Le solvant est concentré sous pression réduite et 100 ml d'eau sont ajoutés au mélange. Cette solution est extraite 3 fois avec 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec 100 ml d'eau, séchées sur du sulfate de magnésium et le solvant est concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur une silice avec un mélange 9/1 de dichlorométhane/méthanol, ce qui fournit 0,44 g d'une huile jaune.

La base huileuse purifiée est salifiée par de l'acide chlorhydrique anhydre dans du méthanol et donne 0,42 g de monochlorhydrate, pf 53-55°C.

RMN : (DMSO d₆) δ = 1,05 (d, 3H, CH₃, J=6Hz); 1,09 (m, 1H, CH); 1,29 (m, 1H, CH); 1,38 (d, 3H, CH₃, J=4Hz); 2,31 (m, (2H, CH₂); 2,91 (s, 3H, NCH₃); 3,10-3,66 (m large, 6H, 3xCH₂); 7,74 (m, 3H, Ar); 8,14 (d, 2H, Ar); 8,32 (d, (1H, Ar, J=8Hz); 8,64 (d, 1H, Ar, J=8Hz).

Données pharmacologiques

Méthodologie

Selon la méthode décrite par Baskin et al (J. Cardiovasc. Pharmacol., 1991, 18:406-414), la période réfractaire

efficace (PRE) est mesurée dans des muscles papillaires isolés de funet pour évaluer l'effet des composés d'essai sur la durée du potentiel d'action (caractéristique anti-arythmique de classe III). Selon la méthode décrite par Hackett et al. (J. Pharmacol. Methods, 1990, 23:107-116), le seuil de stimulation est déterminé pour évaluer l'effet des composés d'essai sur le courant de sodium (caractéristique anti-arythmique de classe I).

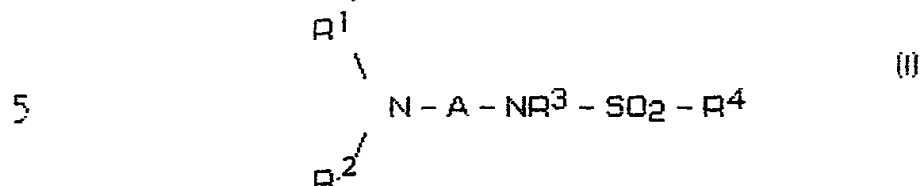
- Après anesthésie, le muscle papillaire est disséqué et perfusé avec une solution contenant le composé d'essai. La PRE est déterminée selon un protocole apparié standard avec une stimulation fondamentale de 1 Hz, le stimulus supplémentaire étant délivré après un délai varié. Le délai le plus court aboutissant à une réponse propagée est défini en tant que PRE, les résultats sont exprimés en % d'augmentation. Une quelconque augmentation du seuil de stimulation est caractéristique d'une action anti-arythmique de classe I et est dite "augmentée" ou "inchangée".

	<u>Composé</u>	<u>Concentration</u>	<u>Augmentation de PRE</u>	<u>Stimulation</u>
		(μ M)	(%)	
20	Exemple 1	1	7	inchangée
		3	13	inchangée
		10	33	inchangée
		30	69	inchangée

10

REVENDIGATIONS

1. Composé de formule (I) :



ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique,
 et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue
 10 pharmaceutique,
 dans laquelle :

R^1 avec R^2 et l'atome d'azote auquel ils sont liés forment un
 groupe hétérocyclique saturé monocyclique éventuellement
 substitué, dont le cycle comprend 5, 6 ou 7 atomes et
 15 éventuellement un hétéroatome supplémentaire choisi parmi O ou
 N, les substituants éventuels du cycle comprenant jusqu'à trois
 substituants choisis parmi les groupes méthyle, éthyle ou
 isopropyle;

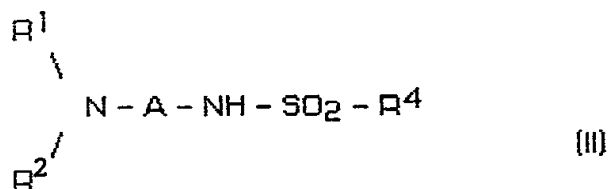
R^3 est un groupe alkyle en C₁₋₃;

20 R^4 représente un groupe naphthyle éventuellement substitué,
 ayant jusqu'à trois substituants supplémentaires choisis parmi les
 groupes alkyles en C₁₋₄, hydroxy, alcoxy en C₁₋₄, alcanoyloxy en
 C₁₋₄, les atomes d'hydrogène ou d'halogène, les groupes nitro,
 cyano et amino éventuellement substitué par un ou deux groupes
 25 alkyles en C₁₋₄ ou par un groupe alcanoyloxy en C₁₋₄; ou R^4 est un
 groupe quinoléyle ou isoquinoléyle; et

A est un groupe alkylène en C₂₋₆ éventuellement substitué,
 ayant jusqu'à trois substituants éventuels choisis parmi les
 groupes alkyles en C₁₋₄, alcoxy en C₁₋₄ ou hydroxy.

30 2. Procédé pour la préparation d'un composé de
 formule (I) ou d'un sel de celui-ci acceptable du point de vue
 pharmaceutique et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point
 de vue pharmaceutique, lequel procédé comprend la réaction d'un
 composé de formule (II) :

11



5

dans laquelle :

R^1 , R^2 , R^4 et A sont tels que définis à propos de la formule (I), avec un composé de formule (III) :



10 dans laquelle R^3 est tel que défini à propos de la formule (I) et L^1 est un groupe mobile; et ensuite, si cela est requis, la préparation d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique du composé de formule (I) et/ou d'un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique.

15 3. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) ou un sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou un solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et un support acceptable du point de vue pharmaceutique.

20 4. Composé de formule (I) ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile en tant que substance thérapeutique active.

25 5. Composé de formule (I) ou sel de celui-ci acceptable du point de vue pharmaceutique et/ou solvate de ceux-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, utile dans le traitement et/ou la prophylaxie de l'arythmie et des troubles ischmiques du rythme.